DIE WIRKUNG VON CLOMIPRAMIN-INFUSIONEN AUF DIE PROLACTIN-SEKRETION BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN

MARGOT ORTNER

1985

Diss
München

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Hanns Hippius

Die Wirkung von Clomipramin-Infusionen auf die Prolactin-Sekretion bei depressiven Patientinnen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München.

vorgelegt von

Margot Ortner

aus München

München, 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippius
Mitberichterstatter:	
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	24. 4. 1986

Herrn Professor Dr. Hippius danke ich für die Übernahme des Referates und die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Herrn Dr. Laakmann danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Für ihre Hilfe und Mitarbeit danke ich Herrn Dr. M. Schmauß, Frau E. Schmitt und Frau A. Eichmeier.

ABKÜRZUNGEN:

AD	Antidepressiva
CI	Clomipramin
CSE	Liquor cerebrospinalis
DA	Dopamin
DCI	Desmethylclomipramin
DMI	Desipramin
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
HAMDS	Hamilton-Depressions-Skala
h-PRL	human-Prolactin
HVL	Hypophysenvorderlappen
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
l-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
MAO	Monoaminoxydase
min	Minute
mg	Milligramm
n	Anzahl
NA	Noradrenalin
NF	Nomifensin
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PIF	Prolactin Inhibiting Faktor
p.o.	per os
PRL	Prolactin
r	Korrelationskoeffizient
RF	Releasingfaktor
SE	Standard-Error
t	Zeit
$\bar{x}$	Mittelwert
ZNS	Zentralnervensystem

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

1. Die Wirkung von Antidepressiva auf das aminerge Neuronensystem

a.) dopaminerge Wirkung von Antidepressiva
b.) noradrenerge Wirkung von Antidepressiva
c.) serotonerge Wirkung von Antidepressiva

2. Die Wirkung von Antidepressiva auf die Prolactinsekretion

A. Prolactin - Physiologie und Regulation

a.) dopaminerge Regulation
b.) noradrenerge Regulation
c.) serotonerge Regulation

B. Beeinflußung der Prolactinsekretion durch Antidepressiva

a.) dopaminerge Wirkung von AD auf die Prolactinsekretion
b.) noradrenerge Wirkung von AD auf die Prolactinsekretion
c.) serotonerge Wirkung von AD auf die Prolactinsekretion

3. Fragestellung

II. PATIENTENAUSWAHL UND METHODIK

a.) Patientenauswahl
b.) Untersuchungsablauf
c.) Bestimmungsmethoden
aa.) Radioimmunoassay
ab.) Hamilton-Depressions-Skala
d.) Auswertung

III. ERGEBNISSE

1. Einzelwertkuven
2. Mittelwertkurven
3. Berechnung der Dosisabhängigkeit
4. Vergleich Gruppe Prämenopause : Postmenopause
5. Vergleich der Basalwerte
6. Vergleich Serum-PRL-Spiegel : psychopathologischer Befund
7. Hamilton-Depressions-Skalenwerte
8. demographische Daten der Patientinnen

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. TABELLARISCHER ANHANG

VII. LITERATURVERZEICHNIS

VIII. LEBENSLAUF

I. EINLEITUNG

Neuroendokrinologische Studien, die sich mit der Beeinflußung der Hypophysenvorderlappen- (HVL) Hormonsekretion durch Psychopharmaka beschäftigen, spielen in der psychiatrischen Forschung eine wichtige Rolle.

Untersuchungen über die Wirkung von Antidepressiva (AD) auf die Sekretion der HVL-Hormone im allgemeinen und auf die Prolactinsekretion im besonderen basieren auf zwei Überlegungen:

erstens, man vermutet, daß AD eine funktionale Beeinflußung aminerger Neuronensysteme bewirken, indem sie eine Wiederaufnahme (Reuptake) der Neurotransmitter am synaptischen Spalt blokkieren (6, 10, 11, 34, 83).

zweitens, daß aminerge Neurone über die Freisetzung der Transmittersubstanzen Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT) und Dopamin (DA) die HVL-Hormonsekretion direkt im Sinne einer Hemmung bzw. Stimulation oder indirekt über hypothalamische Releasingfaktoren (RF) beeinflußen (7, 13, 62).

So wird z.B. angenommen, daß der Hypothalamus die PRL-Sekretion beim Menschen durch eine dopaminerg vermittelte tonische Hemmung reguliert (18, 21, 26, 60) und die in verschiedenen Studien gemachten Untersuchungen zeigen, daß besonders DA-Rezeptor-blockierende Neuroleptica zu einer akuten PRL-Stimulation führen (53).
Ferner weisen einige Studien darauf hin, daß 5-HT-Neurone die PRL-Sekretion über einen suprahypophysären Mechanismus beeinflußen, möglicherweise ist auch die Stimulation eines PRL-Releasing-Faktors eingeschloßen (62, 70, 79).

Es wäre auch möglich, daß histaminerge (55), cholinerge (24) oder GABA-erge (66) Mechanismen die PRL-Sekretion beeinflußen; ein klarer Beweis hierfür fehlt aber noch, während man die dopaminerge und die serotonerge Beeinflußung der PRL-Sekretion als gesichert betrachten kann (18, 21, 26, 62).
Der 5-HT-Effekt scheint über den Raphe-Nucleus vermittelt zu werden (82).
Untersuchungen über den Einfluß von AD auf die zentralnervösen aminergen Neurone zeigen, daß Clomipramin (CI) sich als primär 5-HT-Reuptake hemmendes AD darstellt, während sich Desipramin (DMI) als primär NA-Reuptake hemmendes und geringer 5-HT-Reuptake hemmendes AD zeigt (6, 10, 11, 30, 56, 83).
Bei gleich hoher i.v. Gabe von CI und DMI kam es unter CI zu einer ausgeprägteren PRL-Stimulation bei Probanden (48).
Nomifensin (NF) zeigt dagegen einen DA-agonistischen Effekt (28). Die signifikante Senkung des PRL-Spiegels bei Probanden kann deshalb auf die dopaminerge Wirkung der Substanz zurückgeführt werden (46).

Obwohl also angenommen werden kann, daß die PRL-Sekretion beim Menschen durch eine dopamin-vermittelte tonische Hemmung vom Hypothalamus aus beeinflußt wird und zusätzlich serotonerge Neuronen zu einer Stimulation der Prolactinsekretion beitragen können gelang es bisher nicht, ein einheitliches Bild der Beeinflußung der PRL-Sekretion durch Antidepressiva im allgemeinen und dem in dieser Studie untersuchten Clomipramin im besonderen, zu erarbeiten.

So konnte nach p.o. Gabe von AD in zahlreichen Studien keine signifikante Veränderung des PRL-Spiegels nachgewiesen werden (1, 19, 40, 44, 63, 65, 78, 85); kam es zu einer PRL-Stimulation, so trat sie zu den unterschiedlichsten Zeitpunkten auf (19, 20, 35, 48, 49, 81).

Nach i.v. Applikation von AD konnte - bis auf eine Untersuchung (72) - eine Veränderung des PRL-Spiegels nachgewiesen werden, jedoch liegt hier nur eine geringe Anzahl von Studien vor (14, 29, 48, 49).

Ziel dieser Arbeit ist es, in einer Pilotstudie die Erkenntnisse über die Wirkung von CI auf die PRL-Sekretion bei Patienten zu ergänzen und das Ergebnis mit den aus der Literatur bekannten Untersuchungen zu vergleichen.

Voraussetzung ist es zunächst, die Vorstellung über die Wirkung von AD auf das aminerge Neuronensystem bzw. auf die HVL-Hormon-Sekretion darzustellen.

Diese Ansichten werden zunächst in 2 Abschnitten vorgestellt:

1.) Die Wirkung von AD auf das aminerge Neuronensystem
2.) Die Wirkung von AD auf die PRL-Sekretion

Anschließend wird anhand dieser Vorgaben die Fragestellung zu der Studie detailliert formuliert.

1. Die Wirkung von Antidepressiva auf das aminerge Neuronensystem

Über die Freisetzung von Neurotransmitter kommt es an den Synapsen der Neurone zu einer Erregungsübertragung, die am Rezeptor des postsynaptischen Neurons eine Depolarisation auslöst.
Zur Auslösung eines neues Reizes, bzw. einer Reizübertragung ist es nötig, die im synaptischen Spalt befindlichen Transmittersubstanzen zu entfernen.
Dies geschieht durch Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenendigungen oder durch enzymatischen Abbau.
Der Ort der synaptischen Verbindungen ist prädisponiert für den Angriff von Pharmaka und Toxinen (32).
In zahlreichen tierexperimentiellen und laborchemischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß Antidepressiva in diesen Abbauweg eingreifen:

a.) durch Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme z.B. durch trizyklische Antidepressiva.

b.) durch Hemmung des enzymatischen Abbaus z.B. durch MAO-Hemmer.

Somit käme es an der Postsynapse zu einem erhöhten Transmitterangebot und damit zu einer erhöhten Reizübertragung (2, 43).

Es gibt nun Antidepressiva, die eine mehr oder weniger spezifische Wirkung auf die Transmittersubstanzen DA, NA und 5-HT haben:

a.) dopamininerge Wirkung von Antidepressiva

Für die AD CI und DMI konnte keine wesentliche dopaminagonistische Komponente gefunden werden (56).
Eine in-vitro Studie mit ^{3}H-DA an den Hirnhomogenaten der Ratte erbrachte Hinweise auf eine mögliche DA-Reuptake hemmende Wirkung von CI (28).
Das AD NF führte im Tierversuch zu einem erhöhten postsynaptischen Angebot von DA (22, 74). Dieses Überangebot kommt durch die Hemmung des Reuptakes (36), eventuell auch durch eine Stimulierung der DA-Ausschüttung an der Präsynapse (3) zustande.

b.) noradrenerge Wirkung von Antidepressiva

CI hat nur einen geringen Einfluß auf den NA-Reuptake. Es konnte gezeigt werden, daß CI eine relativ geringe Fähigkeit zur Verhinderung der Freisetzung intraneuraler NA-Speicher zeigt (10).
Dieses Ergebnis wurde später durch Untersuchungen an in Pufferlösung inkubierten Hirnscheiben von Ratten bestätigt (30, 56).
Im Gegensatz zu CI besitzt sein Hauptmetabolit Desmethylclomipramin (DCI) eine stark hemmende Wirkung auf den NA-Reuptake (10, 38, 56).
DMI hemmt, ausgelöst durch 4-alpha-Dimethyl-Metatyramin, vorwiegend den NA-Reuptake (10, 11).
Eine hemmende Wirkung von NF auf den NA-Reuptake wurde bei Untersuchungen am Rattengehirn beobachtet (74).

c.) serotonerge Wirkung von Antidepressiva

Clomipramin führt hauptsächlich zu einer Hemmung des Serotonin-Reuptakes (6, 11, 27, 30, 56, 83).

Im Vergleich zu Imipramin, DMI, Amitryptilin, Nortryptilin und anderen AD zeigte CI bei Mäusen den stärksten Einfluß auf die Freisetzung intraneuraler 5-HT-Speicher durch 4-Methyl-alpha-ethyl-Metatyramin. Dies kann als Maß für die hemmende Wirkung auf den Serotonin-Reuptake genommen werden (11).
Eine Bestätigung dieser Ergebnisse findet man in Untersuchungen, die eine Hemmung der Aufnahme von radioaktiv markierten 5-HT an isolierten Nervenendigungen (56) und an in Humanplasma bzw. Pufferlösung inkubierten Hirngewebsscheiben von Ratten nachweisen (30).
Das nach CI-Verabreichung erfolgte Ansteigen des Serotoninspiegels im Rattengehirn wird als weitere Bestätigung für die 5-HT-Reuptake hemmende Wirkung angesehen (27).
Untersuchungen beim Menschen zeigten, daß CI den stärksten Einfluß auf die Reuptake-Hemmung von radioaktiv markierten ^{3}H-5-HT in den Thrombozyten hatte (83).

DMI bewirkt nur einen geringen Serotonin-Reuptake (56).

Beim Serotoninumsatz bewirkt NF eine Steigerung der 5-HT-Konzentration im Rattengehirn, es kann eine Blockade des 5-HT-Reuptakes angenommen werden (74).

2. Die Wirkung von Antidepressiva auf die Prolactinsekretion

A. Prolactin - Physiologie und Regulation

Prolactin konnte im Hypophysengewebe aller bisher untersuchten Wirbeltiere nachgewiesen werden.
Auch beim Mensch konnte ein eigenständiges Prolactin (hPRL) nachgewiesen werden (37, 54).
Im Serum sind verschiedene Formen von immunreaktiven PRL vorhanden. Man unterscheidet je nach Molekulargewicht "little", "big" und "big-big" Fraktionen (84).
Durchtrennt man bei Versuchstieren den Hypophysenstil, so kommt es zu einem Anstieg der Prolactinsekretion (41).
Auch beim Menschen kommt es nach Durchtrennung des Hypophysenstils, z.B. bei der Behandlung des metastasierten Mamakarzinoms, zu einem Anstieg der Prolactinwerte (80).
Daraus könnte man schließen, daß im Gegensatz zu anderen Hormonen des HVL die PRL-Sekretion überwiegend inhibitorisch geregelt wird (64).
Die PRL-Sekretion wird über den hypothalamischen Prolactin-Inhibiting-Faktor (PIF) und über einen oder mehrer PRL-Releasing-Faktoren reguliert, wobei physiologischerweise der inhibitorische Einfluß des PIF überwiegt (80).
Katecholamine sind ebenfalls in der Lage, die PRL-Sekretion zu beeinflußen, dabei ist aber offen, ob dies direkt oder indirekt über die Releasing-Faktoren geschieht (7).

Es gilt als sicher, daß dopaminerge Neurone die PRL-Ausschüttung hemmen und daß serotonerge Neurone die Freisetzung fördern:

a.) dopaminerge Regulation

In den Zellen des HVL fanden sich Dopamin-Rezeptoren (8, 9). Im basalen Anteil des Hypothalamus wird unter Einfluß des Dopamins ein PRL-Inhibiting-Faktor abgegeben, dessen Struktur noch unbekannt ist, es gibt aber Hinweise, daß Dopamin selbst dieser Faktor ist (59).

Dopaminagonisten wie Bromcriptin und Apomorphin bewirkten eine Hemmung der Prolactinsekretion (51).
Eine Infusions mit l-Dopa, der liquorgängigen Vorstufe des Dopamins, bewirkte einen prompten PRL-Abfall (61).

Mit Dopamin-Antagonisten, bzw. Dopamin-Rezeptor-blockierenden Substanzen kam es bei Tierversuchen zu einem PRL-Anstieg (16, 62); auch beim Menschen wurde nach Gabe von Haldol eine PRL-Erhöhung nachgewiesen (53).

b.) noradrenerge Regulation

Die Rolle des Noradrenalins in der Prolactinsekretion ist noch umstritten.
Clonidin, ein alpha-Agonist, hatte keinen Einfluß auf die PRL-Sekretion (51), während Guanfacine, ebenfalls ein alpha-Agonist, die durch Hypoglycämie provozierte PRL-Antwort hemmte (52).

c.) serotonerge Regulation

Beim Menschen bewirken Infusionen mit den Serotonin-Präkursoren l-Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan eine PRL-Erhöhung (58, 86).

Als weiteres Indiz für die serotonerge Beeinflußung der PRL-Sekretion kann die Unterdrückung des durch den Saugreiz hervorgerufenen PRL-Anstiegs nach Gabe des Serotonin-Antagonisten Metergolin gewertet werden (17); bzw. daß der nächtliche PRL-Anstieg bei männlichen Versuchspersonen mit der Serotonin-Rezeptor-blockierenden Substanz Methysergid unterdrückt werden konnte (23).

Auf Grund der vorgestellten Studien kann also angenommen werden, daß die PRL-Sekretion beim Menschen durch eine dopamin vermittelte tonische Hemmung vom Hypothalamus aus beeeinflußt wird und daß serotonerge Neurone eine Stimulation der PRL-Sekretion auslösen.

B. Beeinflußung der PRL-Sekretion durch Antidepressiva

Analog zu den Transmittersubstanzen DA, NA und 5-HT gibt es dopaminerg, noradrenerg und serotonerg wirkende AD, die eine entsprechende HVL-Hormon-Sekretion auslösen.

a.) dopaminerge Wirkung von AD auf die Prolactin-Sekretion

Nomifensin, ein vorwiegend DA-agonistisches und NA-Reuptake hemmendes AD bewirkte im Vergleich zu Placebo eine Hemmung der Prolactinsekretion bei gesunden Probanden bereits nach Gabe von 100 mg p.o. und noch ausgeprägter nach Gabe von 200 mg p.o. (46).

b.) noradrenerge Wirkung von AD auf die Prolactin-Sekretion

DMI, ein primär NA-Reuptake hemmendes AD bewirkte keine signifikante Veränderung der PRL-Sekretion nach p.o. Gabe (45).
Nach i.m. Applikation findet sich ein geringer und nach i.v. Gabe ein signifikanter und dosisabhängiger Anstieg des PRL-Spiegels bei den untersuchten Probanden (49).

c.) serotonerge Wirkung von AD auf die Prolactin-Sekretion

In zwei voneinander unabhängigen Studien (20, 81) wurde über eine erhöhte PRL-Sekretion bei depressiven Patienten berichtet, die über mehrere Wochen Amitryptilin und Imipramin p.o. erhielten, trizyklische AD, die vornehmlich den 5-HT-Reuptake und nicht so sehr die NA-Wiederaufnahme hemmen (56).

Einem anderen Autor (65) gelang es nicht, vorgenannte Ergebnisse zu reproduzieren. Bei keinem der mit Amitriptylin und Imipramin behandelten Patienten konnte eine Erhöhung des Serum-PRL-Spiegels festgestellt werden.
In einer weiteren Studie konnte ebenfalls keine Erhöhung des PRL-Spiegels nach Gabe von Amitryptilin über mehrere Wochen nachgewiesen werden (19).
In einer anderen Untersuchung konnte während mehrwöchiger Behandlung depressiver Patienten mit Imipramin und DMI keine Effekt auf die PRL-Sekretion festgestellt werden (1).
Zimelidin, ein Serotonin-Reuptake-Hemmer, zeigt nach p.o. Gabe über mehrer Wochen ebenfalls keinen Einfluß auf die PRL-Sekretion (78).

Nach i.v. Injektion von Dibenzepin, einem NA und 5-HT-Reuptake hemmenden trizyklischen AD (76, 77) konnte sowohl nach einmaliger als auch nach längerer Gabe ein PRL-Anstieg bei depressiven Patienten nachgewiesen werden (29).
Nach i.v. Gabe von Trazodon konnte keine Effekt auf die PRL-Sekretion nachgewiesen werden (72).

Die Beeinflußung der PRL-Sekretion durch Clomipramin stellt sich in der Literatur sehr unterschiedlich dar:
So veränderten sich die PRL-Werte nach Gabe von 3 x 25 mg Cl p.o. an 6 männliche Probanden ebensowenig (85) wie nach einmaliger Gabe von 50 mg Cl p.o. (40).
Auch nach Applikation der doppelten Dosis (100 mg p.o.) in einer anderen Untersuchung, konnte keine signifikante PRL-Stimulation nachgewiesen werden (44).
Ein anderer Autor fand dagegen immerhin bei 50 % seiner Probanden 1 - 2 Stunden nach Einnahme von 50 mg Cl p.o. einen PRL-Anstieg (35).

Eine weitere Studie unter Mitwirkung vorgenannten Autors konnte bei allen 10 Probanden, die 50 mg CI p.o. erhielten eine mehr oder weniger deutliche PRL-Stimulation nachweisen, die allerdings erst 2 - 4 Stunden nach der Einnahme auftrat (19).
Der gleiche Autor konnte auch nach mehrwöchiger Therapie mit 3 x 50 mg CI p.o. einen PRL-Anstieg nachweisen.

Eine andere Untersuchung konnte in einer Gruppe von 10 Patienten, die 3 x täglich 25 mg CI p.o. erhielten, einen signifikanten PRL-Anstieg nachweisen; 3 andere Gruppen zu je 8 Patienten, die entweder 3 x täglich 10 mg, oder 30 mg bzw. 75 mg CI nachts erhielten, zeigten keinen signifikanten PRL-Anstieg (40).

In einer anderen Arbeit stimulierten unter 50 mg CI i.v. von 21 untersuchten Patienten lediglich 4 Frauen, während bei höheren Dosierungen (200 - 250 mg) alle Patienten stimulierten (14).

Weiterhin wurde die Dosisabhängigkeit von CI auf die PRL-Sekretion bei Probanden untersucht und man fand bereits nach Gabe von 5 mg CI i.v. einen signifikant höheren PRL-Wert als gegenüber Placebo und mit steigender Dosierung (15 und 25 mg) einen, gegenüber der jeweils niedrigeren Dosis erhöhten PRL-Spiegel (48).

3. Fragestellung

Die Wirkung von CI auf die PRL-Sekretion stellt sich in der Literatur unterschiedlich dar.
Ziel dieser Studie ist es daher, die Erkenntnisse über die Wirkung von CI auf die PRL-Sekretion zu ergänzen.

In dieser Arbeit wird der dosisabhängige Einfluß von CI i.v. auf die PRL-Sekretion an depressiven Patientinnen untersucht.

1. Führt CI i.v. nach einmaliger Gabe zu einer PRL-Stimulation?

2. Steigt der PRL-Spiegel mit höherer Dosierung?

3. Verändert sich die PRL-Stimulationsfähigkeit, wenn ein Teil der i.v. Dosis durch die gleiche Menge oraler Dosis ersetzt wird?

4. Welche Unterschiede gibt es hinsichtlich der Stimulationsfähigkeit zwischen Patientinnen in der Prämenopause und in der Postmenopause?

5. Bestehen Zusammenhänge zwischen der Höhe des PRL-Spiegels und den psychopathologischen Befunden?

II. PATIENTENAUSWAHL UND METHODIK

a.) Patientenauswahl:

12 ausgesuchte Patientinnen mit starker Depression, davon 6 Frauen in der Prämenopause (Altersmittelwert: 38,6 Jahre) und 6 Frauen in der Postmenopause (Altersmittelwert: 55,5 Jahre).

Die Diagnose wurde von 2 erfahrenen Psychiatern gestellt (39).

Alle Patientinnen, die an der Studie teilnahmen sollten 5 Tage vor Behandlungsbeginn keine psychotropen Medikamente und während der letzten 14 Tage keine nueroleptischen Medikamente einnehmen.
Alle Patienten sind frei von somatischen Beschwerden, gaben ihre Einwilligung und konnten, wann immer sie wollten, die Studie abbrechen.

b.) Untersuchungsablauf:

Die Behandlung erfolgte mit Cl-Infusionen nach einem festgelegten Therapieplan (siehe Tabelle Nr. 1).
Cl wurde in einer NaCl-Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden, beginnend morgens um 8^{00}, +/- 30 Minuten, entsprechend dem Therapieplan den Patientinnen infundiert.
Am Tag 1 bekamen die Patienten 50 mg Cl, diese Dosis wurde täglich um 25 mg gesteigert bis zu einer Gesamtdosis von 2oomg am Tag 7, danach wurde täglich eine Dosis von 25 mg i.v. durch die gleiche Dosis in oraler Form ersetzt, so daß die Patientin am 13. Behandlungstag noch 50 mg i.v. und 150 mg p.o. verabreicht bekam.
Für die PRL-Bestimmung wurde das Blut zu den Zeiten 0, 30, 60, 90 120, 150, 180, 240, 360, 480 und 600 Minuten abgenommen.

c.) Bestimmungsmethoden:

aa.) Radioimmunoassay

PRL wird aus dem Serum des entnommenen Blutes radioimmunologisch bestimmt.
Mit der Isolierung von hPRL aus menschlichen Hypophysen war die Herstellung von hPRL-Antiseren und damit der Aufbau homologer Radioimmunoassays für hPRL möglich (37, 75).
Das Prinzip der Methode besteht darin, daß ein radioaktiv markiertes und ein nichtmarkiertes immunologisch identisches Antigen um die Bindung mit einem für sie spezifischen Antikörper konkurrieren. Diese Reaktion ist reversibel und gehorcht dem Massenwirkungsgesetz.
Die Menge an markiertem Hormon kann mit Zählgeräten gemessen werden. Die Auswertung erfolgt mittels Eichkurven (32).
Das Serum-PRL wurde in dieser Studie mit CIS-Kit's gemessen (5).

ab.) Hamilton-Depressions-Skala

Zur Untersuchung, ob es zwischen der Veränderung des Serum-PRL-Spiegels und der Veränderung der psychopathologischen Befunde während der CI-Behandlung eine Beziehung gibt, wurden die Patienten an den Tagen 1, 7 und 13 einer Befragung nach der Hamilton-Depressions-Skala unterzogen (31).

d.) Auswertung:

Zunächst erfolgt eine rein deskriptive Auswertung der Ergebnisse.

Berechnung des Mittelwerts:

Der Mittelwert wird nach der Formel: $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$ berechnet.

Berechnung der Standardabweichung:

Die Standardabweichung wird berechnet nach der Formel:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Statistische Berechnung.

Für die statistische Berechnung wurde der student-t-Test und der Friedman-Test genommen.

Um die Korrelation zwischen der Veränderung der Serum-PRL-Werte und der Schwere des depressiven Syndroms zu bestimmen, wurde ein Korrelationskoeffizient festgelegt und auf seinen Wahrscheinlichkeitsirrtum getestet.

III. ERGEBNISSE

Gruppe A, Frauen Prämenopause, Tag 1 mit 50 mg Cl i.v. :

Die Basalprolactinwerte lagen vor Infusionsbeginn bei allen Patienten im Normbereich von unter 800 uU/ml (71).
Der niedrigste Wert liegt bei 93 uU/ml, der höchste bei 728 uU/ml.-
Der Mittelwert beträgt 285 uU/ml.
Eine Patientin (S.N.) zeigt mit 728 uU/ml einen relativ hohen Basalwert, der nächst höhere Wert beträgt nur noch 372 uU/ml (Pat. H.I.).

Nach Infusion von 50 mg Cl kam es bei allen Patienten zu einem PRL-Anstieg.
Die Maximalwerte liegen zwischen 208 uU/ml und 3270 uU/ml.
Bei den beiden Patientinnen mit den höchsten Basalwerten finden wir auch die höchsten Stimulationswerte.

Der maximale Anstieg erfolgte zwischen den Zeiten t = 120 min. und t = 240 min.
Im Mittel trat das PRL-Maximum 1 Stunde nach Infusionsende auf t = 240 min. und lag bei 1409 uU/ml.

10 Stunden nach Infusionsbeginn lag der PRL-Wert bei 4 Patienten wieder annähernd beim Ausgangswert, bei den beiden hochstimulierenden Patienten lag er noch deutlich über dem Ausgangswert (Abb. Nr. 1).

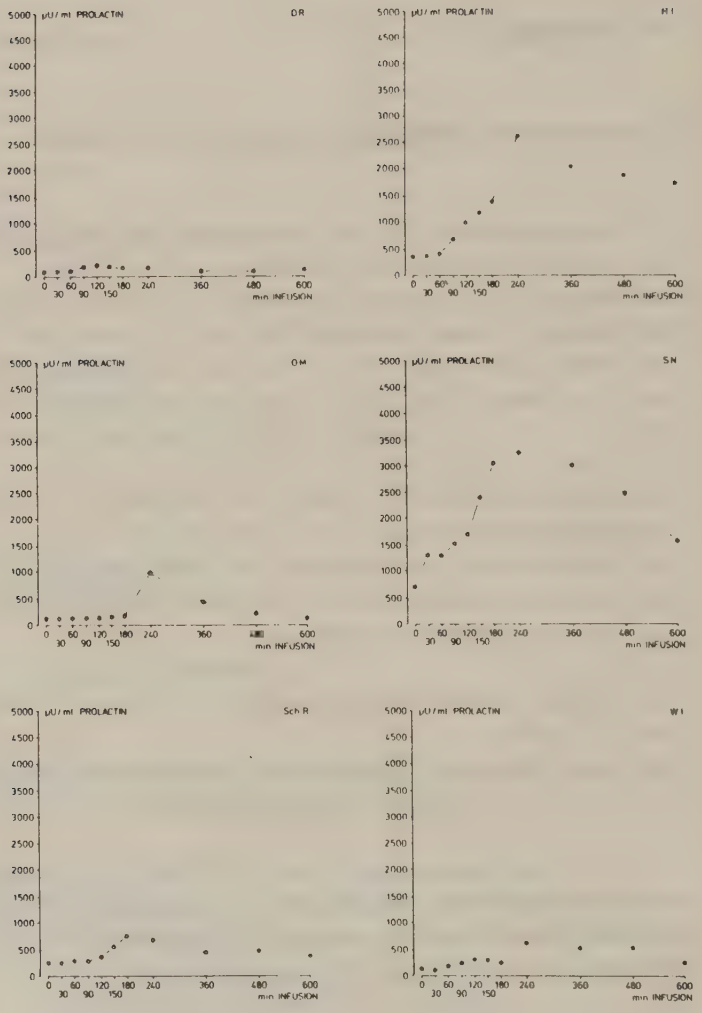

Abb. Nr. 1: Einzelwertkurven der Gruppe A (Praemenopause)
PRL-Werte nach Gabe von 50 mg Cl i.v. (Tag 1)

Gruppe B, Frauen Postmenopause, Tag 1:

Die Basalprolactinwerte lagen vor Infusionsbeginn bei allen Patientinnen im Normbereich von unter 800 uU/ml (71).
Der niedrigste Wert liegt bei 88 uU/ml, der höchste bei 342 uU/ml.
Der Mittelwert beträgt 218 uU/ml und liegt damit unter dem Mittelwert der Gruppe A.

Nach Infusion von 50 mg Cl kam es auch hier bei allen Patientinnen zu einem PRL-Anstieg.

Die Maximalwerte liegen zwischen 327 uU/ml und 3994 uU/ml.
Die Patientin A.R. stimulierte außergewöhnlich stark auf 3994 uU/ml, der nächst höhere Wert liegt lediglich bei 1186 uU/ml (F.T.).

Der maximale PRL-Anstieg erfolgte zwischen t = 120 min. und t = 360 min.
Im Mittel erfolgte das PRL-Maximum, wie auch in Gruppe A, eine Stunde nach Infusionsende t = 240 min. und lag mit 1088 uU/ml geringfügig unter dem maximalen Mittelwert der Gruppe A.

10 Stunden nach Infusionsbeginn lagen die PRL-Werte wieder annähernd am Ausgangswert (Abb. Nr. 2).

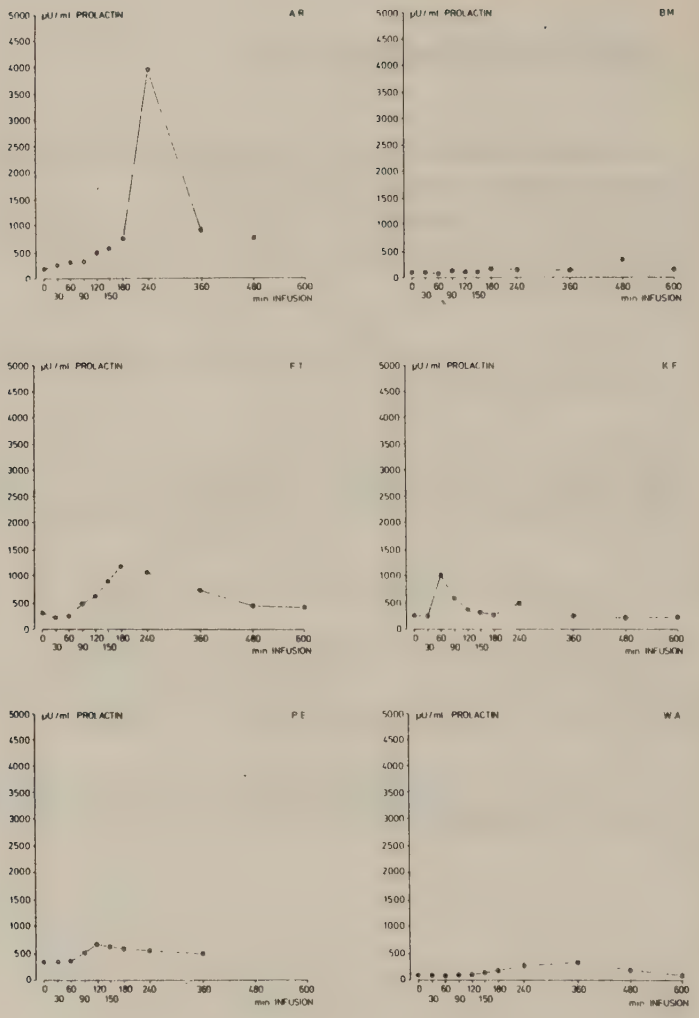

Abb. Nr. 2: Einzelwertkurven der Gruppe B (Postmenopause)
PRL-Werte nach Gabe von 50 mg CI i.v. (Tag 1)

Gruppe A, Frauen Prämenopause, Tag 7:

Die Basalprolactinwerte liegen vor Infusionsbeginn bei den Patientinnen zwischen 164 uU/ml und 2941 uU/ml.
Die Patientin S.N. weist, wie an Tag 1 den höchsten Basalwert auf.
Der Mittelwert liegt bei 989 uU/ml und damit deutlich über dem Basalmittelwert von Tag 1 mit 285 uU/ml.

Nach Infusion von 200 mg Cl kam es wieder bei allen 6 Patientinnen zu einem PRL-Anstieg.
Die Maximalwerte liegen zwischen 466 uU/ml und 6868 uU/ml.
Die Patientin S.N. mit dem höchsten Basalwert weist auch den höchsten Maximalwert auf.

Der maximale Anstieg erfolgte zwischen den Zeiten t = 180 min und t = 240 min.
Im Mittel erfolgte das PRL-Maximum wieder 1 Stunde nach Infusionsende bei t = 240 min. und liegt mit 2795 uU/ml um fast das doppelte über dem Maximalwert von Tag 1.

10 Stunden nach Infusionsbeginn lagen 4 Patientinnen wieder annähernd bei ihren Ausgangswerten (Abb. Nr. 3).

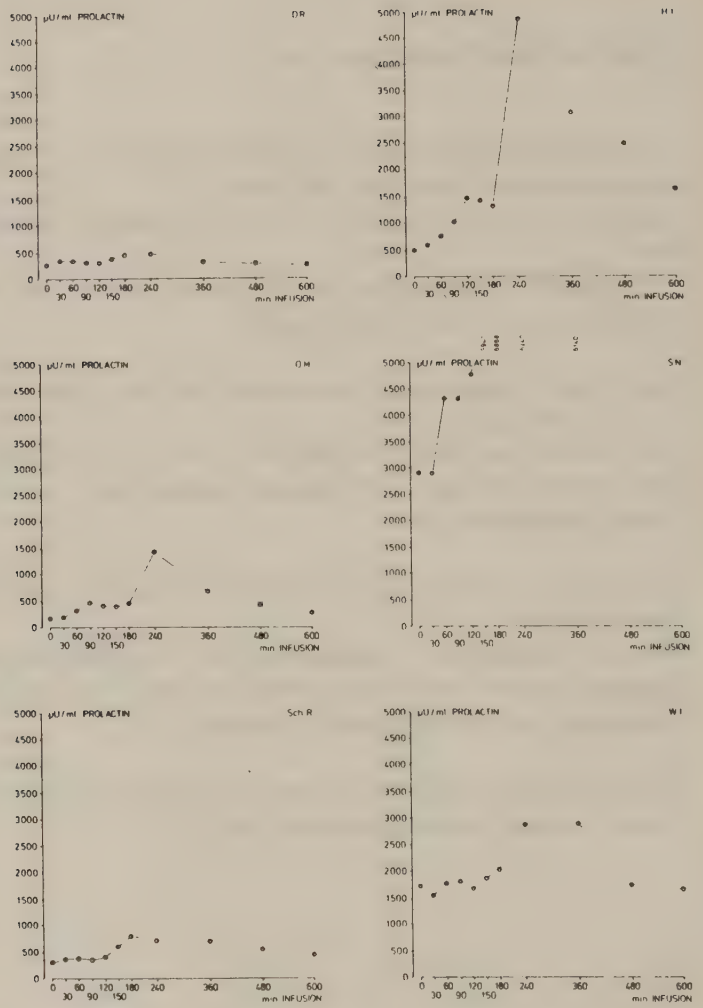

Abb. Nr. 3: Einzelwertkurven der Gruppe A (Prämenopause)
PRL-Werte nach Gabe von 200 mg Cl i.v. (Tag 7)

Gruppe B, Frauen Postmenopause, Tag 7:

Die Basalprolactinwerte liegen vor Infusionsbeginn bei den Patientinnen zwischen 99 uU/ml und 645 uU/ml und damit deutlich unter den Werten der Gruppe A.
Der Mittelwert beträgt 332 uU/ml und liegt über dem Mittelwert von Tag 1 mit 218 uU/ml.
Nach Infusion vom 200 mg Cl kam es bei allen 6 Patientinnen zu einem PRL-Anstieg.
Die Maximalwerte liegen zwischen 398 uU/ml und 2574 uU/ml.
Die Patientin A.R. mit dem höchsten Basalwert weist auch das höchste Stimulationsmaximum auf.

Der maximale Anstieg erfolgte zwischen den Zeiten t = 120 min und t = 240 min.
Im Mittel erfolgte das PRL-Maximum wieder 1 Stunde nach Infusionsende bei t = 240 min und liegt mit 999 uU/ml knapp unter dem Maximalwert von Tag 1 mit 1088 uU/ml.

10 Stunden nach Infusionsbeginn lagen die PRL-Werte wieder annähernd am Ausgangswert (Abb. Nr. 4).

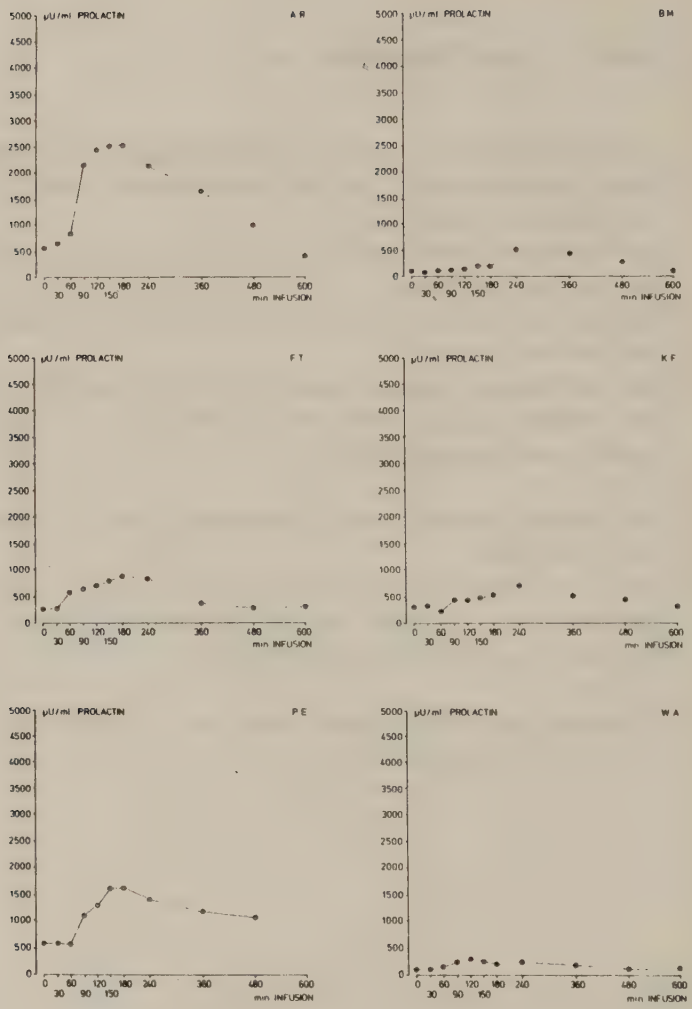

Abb. Nr. 4: Einzelwerte der Gruppe B (Postmenopause)
PRL-Werte nach Gabe von 200 mg CI i.v. (Tag 7)

Gruppe A, Frauen Prämenopause, Tag 13:

Die Basalprolactinwerte liegen vor Infusionsbeginn bei den Patientinnen zwischen 253 uU/ml und 816 uU/ml.
Der Basalmittelwert liegt bei 533 uU/ml und damit deutlich unter dem Basalmittelwert von Tag 7 mit 989 uU/ml.

Nach Infusion von 50 mg Cl + 150 mg Cl p.o. kam es wieder bei allen 6 Patientinnen zu einem PRL-Anstieg.
Die Maximalwerte lagen zwischen 416 uU/ml und 2050 uU/ml.

Der maximale Anstieg erfolgte zwischen den Zeiten t = 90 min. und t = 240 min. und war mit einem Mittelwertsmaximum von 961 uU/ml der niedrigste Maximalwert während der Behandlungszeit.

10 Stunden nach Infusionsbeginn lagen die PRL-Werte wieder annähernd am Ausgangspunkt (Abb. Nr. 5).

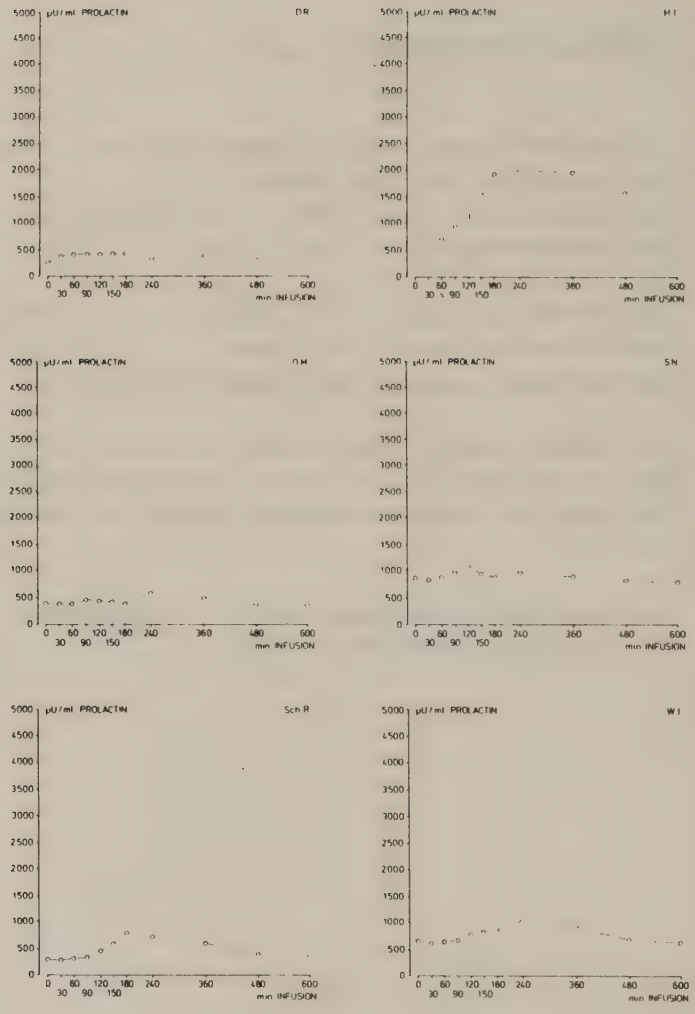

Abb. Nr. 5: Einzelwertkurven der Gruppe A (Prämenopause) PRL-Werte nach gabe von 50 mg Cl i.v. + 150 mg Cl p.o. (Tag 13)

Gruppe B, Frauen Postmenopause, Tag 13:

Die Basalprolactinwerte liegen vor Infusionsbeginn bei den Patientinnen zwischen 130 uU/ml und 1610 uU/ml.
Der Basalmittelwert liegt mit 605 uU/ml deutlich über den Basalmittelwert von Tag 7 mit 332 uU/ml.

Nach Infusion von 50 mg Cl + 150 mg p.o. kam es nur bei 5 Patientinnen zu einem PRL-Anstieg. Eine Patientin hatte einen Basalwert von 1610 uU/ml. Dieser Wert fiel während der Infusionsdauer kontinuerlich ab bis zu einem Wert von 715 uU/ml um dann bis t = 480 auf einen Wert von 1238 uU/ml anzusteigen.

Die Maximalwerte der stimulierenden Patientinnen lagen zwischen 243 uU/ml und 1225 uU/ml.

Der maximale Anstieg erfolgte bei t = 240 min und war mit einem Wert von 753 uU/ml der niedrigeste maximale Mittelwert während der gesamten Behandlungszeit.

10 Stunden nach Infusionbeginn lagen alle Werte wieder im Ausbereich. (Abb. Nr. 6).

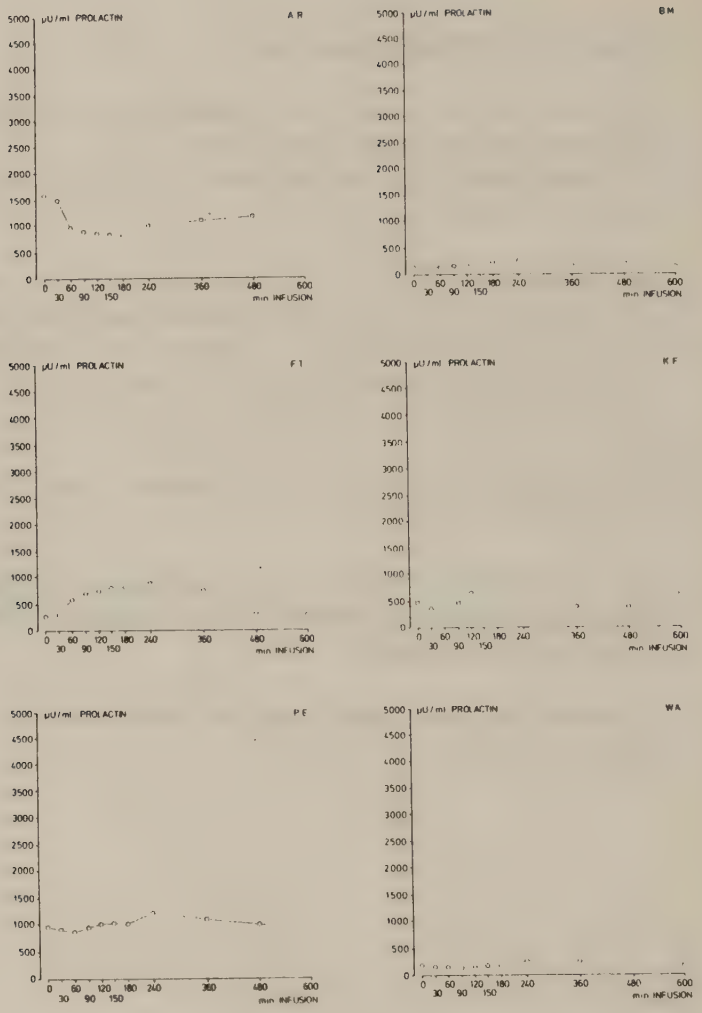

Abb. Nr. 6: Einzelwertkurven der Gruppe B (Postmenopause) PRL-Werte nach Gabe von 50 mg Cl i.v. + 150 mg Cl p.o. (Tag 13)

Mittelwertkurven der Gruppe A, Frauen Prämenopause

TAG 1 - 50 mg Cl i.v.:

Der PRL-Basalmittelwert liegt vor Behandlungsbeginn mit 285 uU/ml im Bereich der Norm von unter 800 uU/ml (71).
Der maximale Anstieg erfolgte 1 Stunde nach Infusionsende bei t = 240 min und betrug 1409 uU/ml.
10 Stunden nach Infusionsbeginn t = 600 min lagen die PRL-Werte noch deutlich über dem Basalwert.

TAG 7 - 200 mg Cl i.v.:

Der PRL-Basalmittelwert am Tag 7 lag vor Infusionsbeginn bei 989 uU/ml.Der maximale Anstieg erfolgte 1 Stunde nach Infusionsende bei t = 240 min. und betrug 2795 uU/ml.
10 Stunden nach Infusionsbeginn t = 600 min. waren die PRL-Werte wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt.

TAG 13 - 50 mg Cl i.v. + 150 mg Cl p.o.:

Der PRL-Basalmittelwert am Tag 13 lag vor Infusionsbeginn bei 533 uU/ml.
Der maximale Anstieg erfolgte 1 Stunde nach Infusionsende bei t = 240 min und betrug 961 uU/ml.
10 Stunden nach Infusionsbeginn t = 600 min. kehrten die PRL-Werte wieder zum Ausgangswert zurück.

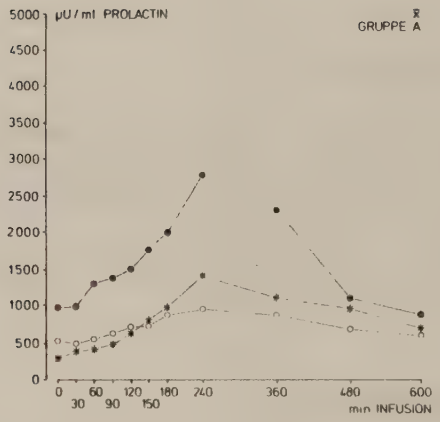

Abb. Nr. 7: PRL-Mittelwertkurve (x) der Gruppe A (Prämenopause) nach Gabe von:

✳ = Tag 1 50 mg Cl i.v.
● = Tag 7 200 mg Cl i.v.
○ = Tag 13 50 mg Cl i.v. + 150 mg Cl p.o.

Mittelwertkurven der Gruppe B, Frauen Postmenopause

TAG 1 - 50 mg Cl i.v.:

Der PRL-Basalmittelwert liegt vor Behandlungsbeginn mit 218 uU/ml im Bereich der Norm von unter 800 uU/ml (71).
Der maximale Anstieg erfolgte 1 Stunde nach Infusionsende bei t = 240 min. und betrug 1088 uU/ml.
10 Stunden nach Infusionsbeginn t = 600 min. lagen die PRL-Werte wieder im Ausgangsbereich.

TAG 7 - 200 mg Cl i.v.:

Der PRL-Basalmittelwert am Tag 7 lag vor Infusionsbeginn bei 332 uU/ml.
Der maximale Anstieg erfolgte 1 Stunde nach Infusionsende bei t = 240 min. und betrug 999 uU/ml.
10 Stunden nach Infusionsende waren die PRL-Werte wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt.

TAG 13 - 50 mg Cl i.v. + 150 mg Cl p.o.:

Der PRL-Basalmittelwert lag am Tag 13 vor Infusionsbeginn bei 605 uU/ml.
Der maximale Anstieg erfolgte 1 Stunde nach Infusionsende bei t = 240 min. und betrug 753 uU/ml.
10 Stunden nach Infusionsbeginn waren die PRL-Werte wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt.

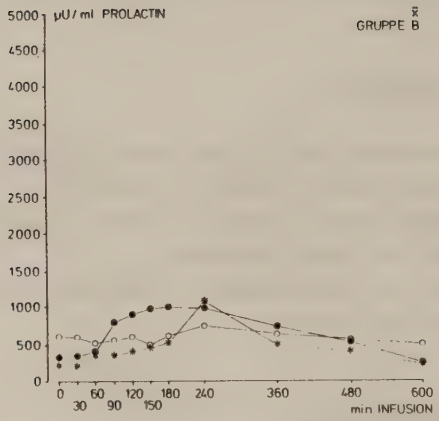

Abb. Nr. 8: PRL-Mittelwertkurve (x) der Gruppe B (Postmenopause) nach Gabe von:

✳ = Tag 1 50 mg Cl i.v.
● = Tag 7 200 mg Cl i.v.
○ = Tag 13 50 mg Cl i.v. + 150 mg Cl p.o.

Vergleich der PRL-Stimulation in Abhängigkeit von der CI-Dosis an den Tagen 1, 7 und 13 der Gruppe A (Prämenopause) an Hand der Mittelwertkurven.

Im Mittel kam es an allen 3 Untersuchungstagen zu einer PRL-Stimulation.
Die Maximalwerte traten an allen 3 Untersuchungstagen 1 Stunde nach Infusionsende zum Zeitpunkt t = 240 min. auf.

Beim Vergleich der 3 Untersuchungstage zeigt sich am 7. Tag unter 200 mg CI i.v. die höchste PRL-Stimulation.
Nach Berechnung des Friedman-Tests unterscheidet sich die PRL-Stimualtion am 7. Behandlungstag hochsignifikant ($p < 0{,}01$) von den anderen beiden Untersuchungstagen.

Es kann also festgehalten werden, daß Frauen in der Prämenopause nach Gabe von 200 mg CI i.v. besser stimulieren als unter 50 mg CI i.v. am Tag 1.
Am 13. Untersuchungstag, an dem 50 mg CI i.v. + 150 mg p.o. verabreicht wurden, wurde der niedrigste Maximalwert gemessen.

Vergleich der PRL-Stimulation in Abhängikeit von der CI-Dosis an den Tagen 1, 7 und 13 der Gruppe B (Postmenopause) an Hand der Mittelwertkurven.

Im Mittel kam es an allen 3 Untersuchungstagen zu einer PRL-Stimulation.
Die Maximalwerte traten an allen 3 Untersuchungstagen 1 Stunde nach Infusionsende zum Zeitpunkt t = 240 min. auf.

Beim Vergleich der 3 Untersuchungstage zeigt sich am 1. Tag unter 50 mg CI i.v. die höchste PRL-Stimulation.
Nach Berechnung des Friedman-Tests unterscheidet sich der 1. Behandlungstag hochsignifikant ($p < 0,01$) von den anderen beiden Untersuchungstagen.

Es kann somit festgehalten werden, daß Frauen in der Postmenopause nach erfolgter Stimulation durch eine niedrige Dosis CI (50 mg i.v.) durch eine höhere Dosis (200 mg i.v.) nicht weiter stimulierbar sind.
Am 13. Untersuchungstag mit 50 mg i.v. + 150 mg p.o. wurde der niedrigste Maximalwert gemessen.

Vergleich zwischen den PRL-Spiegeln der Gruppe A und B unter den verschiedenen Dosierungen.

Am 1. Behandlungstag unter 50 mg Cl i.v. zeigte sich nach Berechnung des t-Tests auf dem 0,05% Niveau ($p < 0,05$) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen dahingehend, als die Gruppe der jüngeren Frauen (Gruppe A/Prämenopause) unter 50 mg Cl i.v. besser stimulierten als die älteren Frauen (Gruppe B/ Postmenopause).

Am 7. Behandlungstag finden wir nach Gabe von 200 mg Cl i.v. nach Berechnung des t-Tests einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,01$) zwischen den beiden Gruppen.
Die jüngeren Frauen (Gruppe A / Prämenopause) stimulieren wesentlich stärker als die älteren Frauen (Gruppe B / Postmenopause.

Am 13. Behandlungstag nach Gabe von 50 mg Cl i.v. + 150 mg p.o. konnte nach Berechnung des t-Tests kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Als Ergebnis kann somit festgehalten werden, daß jüngere Frauen bei niedrigen i.v. Dosen besser stimulieren als ältere und daß die Stimulationsfähigkeit bei jungen Frauen entsprechend der höheren Dosis signifikant zunimmt.

Vergleich zwischen den Basalwerten in Abhängigkeit von der Cl Dosis an den Tagen 1, 7 und 13 der Gruppe A (Prämenopause).

Die PRL-Basalwert der Gruppe A/Prämenopause lagen vor Behandlungsbeginn im Bereich der Norm von unter 800 uU/ml (71).
Am 7. Behandlungstag erreichten sie mit einem Basalmittelwert von 989 uU/ml den höchsten Wert während der 13 tägigen Infusionsbehandlung.
Am 13. Behandlungstag betrug der Basalmittelwert 533uU/ml.

Nach Berechnung des Friedman-Tests unterscheidet sich Tag 1 hochsignifikant ($p < 0,01$) von den beiden anderen Untersuchungstagen. Man kann somit festhalten, daß der Basalwert dosisabhängig ansteigt.

Vergleich zwischen den Basalwerten in Abhängigkeit von der Cl Dosis an den Tagen 1, 7 und 13 der Gruppe B (Postmenopause).

Die PRL-Basalwerte der Gruppe B/Postmenopause lagen vor Behandlungsbeginn im Bereich derNorm von unter 800 uU/ml (71).
Die Basalwerte stiegen im Lauf der Behandlung kontinuierlich an und zeigten am Tag 13 mit 605 uU/ml den höchsten Basalmittelwert an.

Nach Berechnung des Friedman-Test findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungstagen.

Vergleich zwischen der Veränderung des Serumprolactinspiegels und den psychopathologischen Befunden.

Der Frage, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen der Veränderung des Prolactinspiegels und den psychopathologischen Befunden während der 13 Behandlungstage, wurde auf zwei Wegen nachgegangen:

1. Es fand sich keine Korrelation zwischen der Veränderung der Basalwerte von Tag 1 zu Tag 7 (bzw. Tag 13) und der Besserung der psychopathologischen Befunde.

2. Es fand sich keine Korrelation zwischen der Veränderung der maximalen PRL-Stimulationswerte an den Tagen 7 und 13 gegen Tag 1 und der Veränderung der psychopathologischen Befunde.

Die jeweiligen Korrelationskoeffizienten lagen zwischen $r = 0{,}06$ und $r = 0{,}41$.

HAMILTON-DEPRESSIONS-SKALENWERTE

Gruppe A/Prämenopause

Patient	Tag 1	Tag 7	Tag 13
D.R.	29	30	20
H.I.	23	23	14
Ö.M.	26	17	12
S.N.	18	13	8
Sch.R.	28	18	15
W.I.	29	19	9

Gruppe B/Postmenopause

A.R.	26	16	11
B.M.	22	16	12
F.T.	33	26	22
K.F.	19	17	9
P.E.	18	8	5
W.A.	24	15	12

Patient	Alter	Diagnose	Krankheits-dauer	gesicherte Episoden	Familien-anamnese	kg	cm	EKG	EEG
Gruppe A/Prämenopause									
D.R.	39	300.1	6 Jahre	ungeklärt	unauffällig	57	162	normal	normal
H.I.	44	296.1	10 Jahre	4	Schizophrenie Vater	61	165	normal	normal
Ö.M.	42	296.3	20 Jahre	3	unauffällig	50	162	normal	normal
S.N.	35	296.3	2 Jahre	4	unauffällig	70	170	normal	normal
Sch.R.	37	296.1	15 Jahre	4	unauffällig	56	156	normal	normal
W.I.	40	296.1	2 Jahre	2	unauffällig	58	168	normal	normal
Gruppe B/Postmenopause									
A.R.	51	296.1	1 Jahr	1	unauffällig	45	149	normal	normal
B.M.	58	296.1	2 Jahre	2	unauffällig	83	154	normal	flüchtige Repolarisationsstörungen
F.T.	56	296.1	3 Jahre	4	unauffällig	58	160	normal	Repolarisationsstörungen
K.F.	64	300.4	2 Jahre	-	unauffällig	65	163	normal	normal
P.E.	50	296.1	33 Jahre	10	unauffällig	58	163	normal	normal
W.A.	54	296.1	4 Jahre	3	unauffällig	74	149	normal	normal

IV. DISKUSSION

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zeigt, daß es bei allen Patientinnen nach Cl-Infusion zu einem PRL-Anstieg kommt.

Bemerkenswert ist zunächst, daß trotz normaler PRL-Basalwerte bei Behandlungsbeginn eine starke interindividuelle Schwankung in den Basalwerten und den maximalen Stimulationswerten meßbar ist.
Es konnte festgehalten werden, daß Frauen in der Prämenopause bei höheren i.v. Dosen (200 mg) besser stimulieren als bei niedrigen Dosen (50 mg).
Bei den Frauen in der Postmenopause konnte nach erfolgter Stimulation mit einer niedrigen Dosis (50 mg) durch die höhere Dosis (200 mg) keine entsprechend höhere Stimulation ausgelöst werden.
Der Basalwerte der Gruppe A (Prämenopause) unterscheidet sich am Tag 1 signifikant zu den Werten von Tag 7 und 13.
Die Basalwerte der Gruppe B (Postmenopause) weisen keine signifikanten Unterschiede auf, steigen jedoch über die 13 Behandlungstage kontinuierlich an.

Betrachtet man nun die in der Literatur vorgestellten Untersuchungsergebnisse mit den differenten Resultaten hinsichtlich der Stimulationsfähigkeit des PRL durch AD, so wird deutlich, daß diese Ergebnisse u.a. auf die verschiedenen Applikationsformen (p.o., i.m. und i.v.) sowie auf die unterschiedlich hohen Dosierungen und auf die Dauer der Verabreichung zurückzuführen sind.
Will man demzufolge klären, ob eine Substanz die zentralnervöse Effekte haben soll, auf die PRL-Sekretion einen Effekt zeigt, so muß gefordert werden, daß diese Substanz in entsprechend hoher Dosierung und möglichst intravenös appliziert wird.

Diese Forderung wird durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt.

Nach oraler Gabe von CI konnte in mehreren Untersuchungen kein Anstieg (40, 44, 85) bzw. nur bei der Hälfte der Probanden (35) ein Anstieg des PRL's nachgewiesen werden.
Nach i.v. Gabe von CI konnte sowohl in dieser Arbeit, als auch in einer Studie mit Probanden (48) bzw. mit Patienten (14) ein PRL-Anstieg nachgewiesen werden.

Zu gleichen Ergebnissen kommen Untersuchungen, bei denen es nach oraler Gabe von Tryptophan und 5-HTP ebenfalls nicht in allen Fällen zu einem PRL-Anstieg kam, während i.v. Gaben eine PRL-Stimulation erbrachten (4, 42, 52, 58).
Die Ergebnisse, daß Zimelidine (78) bzw. Fluoxetine (63) - potente und selektive 5-HT-Reuptake hemmende Verbindungen - keine Wirkung auf die PRL-Sekretion bei gesunden Probanden hatten, muß dann konsequenterweise auf die orale Applikationsform und auf die geringe Dosis zurückgeführt werden.
Untersuchungen, bei denen AD über längere Zeit oral gegeben wurden zeigen ebenfalls unterschiedliche Resultate auf, so gibt es Autoren, die nach längerer Gabe von Amitryptilin bzw. Imipramin einen PRL-Anstieg nachweisen konnten (20, 81), während andere Autoren (1, 65) diese Ergebnisse nicht verifizieren konnten.

Charney (12) wies darauf hin, daß eine langfristige Behandlung mit DMI und Amitriptylin die Fähigkeit von Tryptophan steigert, den PRL-Spiegel bei depressiven Patienten zu erhöhen ohne daß eine merkliche Änderung der Basalwerte eintritt.
Meltzer (68) und Gudelsky (26) berichten über ähnliche Resultate bei Studien mit Ratten.

Nach längerer Gabe von CI i.v. fand Cole (14) einen signifikanten Anstieg der basalen PRL-Werte.
Diese Studie kann ebenfalls einen dosisabhängigen signifikanten Anstieg der Basalwerte nachweisen, allerdings nur bei Frauen in der Prämenopause und nicht bei den Frauen in der Postmenopause.

Der verantwortliche Mechanismus für den Anstieg des PRL-Spiegels nach CI i.v. wird in der Diskussion hauptsächlich auf serotonerge und dopaminerge Einflüße zurückgeführt, eine noradrenerge Beeinflußung wird größtenteils ausgeschlossen (13, 62).
Nach Halaris (27) hat CI einen geringen DA-Reuptake hemmenden Effekt, welcher die PRL-Stimulation hemmt, sowie einen DA-Rezeptor blockierenden Effekt, der die PRL-Stimulation bewirkt.
Diese DA-Rezeptor-Blockade als Grund für den PRL-Anstieg wird auch von Cooper diskutiert, der depressive Patienten mit Amoxapine behandelte. Amoxapine, ein atypisches AD zeigt neben seinen NA und 5-HT-Reuptake hemmenden Effekt einen ausgeprägten DA-Rezeptor blockierenden Effekt (25).
Meltzer (67) berichtet über Patienten mit dystonischer Reaktion, Parkinson-Rigidität, ansteigendem PRL-Spiegel und sinkender Homovanillinsäure im CSE während Fluoxetine Behandlung.
Er schloß daraus, daß Fluoxetine über den Anstieg der 5-HT-Aktivität hemmend auf nigrostriatale und tubero infundibuläre dopaminerge Neuronen aufgenommen wird.

Laakmann (46) fand eine Hemmung der PRL-Sekretion bei gesunden Probanden nach Gabe von 100 mg bzw. 200 mg Nomifensin gegen Placebo. Nomifensin, ein atypisches AD hat primär DA agonistische und NA-Reuptake hemmende Wirkung.

Die wahrscheinlichste Erklärung für die PRL-Stimulation nach CI Gabe liegt aber wahrscheinlich in seinem 5-HT-Reuptake hemmenden Effekt. Ein stimulierender Effekt durch serotonerge Neurone auf die PRL-Sekretion wird von zahlreichen Autoren berichtet (62, 70, 79, 86).

Checkley (13) wies kürzlich darauf hin, daß die Freigabe von PRL durch 5-HT-Agonisten stimuliert werden kann und durch 5-HT-Antagonisten gehemmt wird.
Henninger (33) behauptet, daß Serotonin ein wirksamer Stimulant für die PRL-Freigabe sei.

Über eine Verbindung mit antiserotonerger Aktivität -Trazodone- wird berichtet, daß es nach 50 mg oraler Dosis zu einem signifikanten Abfall des Serum-PRL-Spiegels bei gesunden Probanden kam (73).
Nach i.v. Gabe von 200 mg Trazodone an depressive Patientinnen konnte nur ein geringer, nicht signifikanter Abfall des PRL-Spiegels nachgewiesen werden (72).

Ein wichtiges Argument für die primäre Stimulation der PRL-Sekretion durch 5-HT ist die Tatsache, daß durch CI, einem primär 5-HT-Reuptake hemmenden AD, eine signifikant höhere PRL-Stimulation hervorgerufen wurde als durch DMI, einem primär NA-Reuptake hemmenden AD (48).
Andere Studien zeigen eine Hemmung der durch CI bzw. DMI induzierten PRL-Stimulation durch Gabe von Methysergid (47) von dem bekannt ist, daß es eine 5-HT-Rezeptor-blockierende Wirkung hat (23).

In allgemeiner Zusammenfassung kann gesagt werden, daß CI i.v. eine PRL-Stimulation induziert. Einen signifikanten Anstieg der basalen PRL-Werte kann zumindest bei depressiven Frauen in der Prämenopause bei ansteigender i.v. Dosierung nachgewiesen werden.
Man kann den Anstieg mit der 5-HT-Reuptake hemmenden Wirkung von CI in Verbindung bringen.
Es muß an diesem Punkt allerdings betont werden, daß alle Resultate durch die Höhe der Dosis und der Applikationsform stark beeinflußt wurden.

Ebensowenig wie in anderen Untersuchungen (14, 19, 29) konnte in dieser Studie eine signifikante Korrelation zwischen basalen und stimulierten PRL-Werten und der Verbesserung der depressiven Syndrome, gemessen mit der Hamilton-Depressions-Skala, nachgewiesen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Literatur gibt es widersprüchliche Berichte über den Einfluß von AD auf die PRL-Sekretion.
Um weitere Informationen über die Wirkung von AD auf die PRL-Sekretion zu erhalten wurde in dieser Studie der Einfluß von CI, einem primär 5-HT-Reuptake hemmenden AD (76, 77) auf die PRL-Sekretion von 12 depressiven Patientinnen untersucht.

6 depressive Patientinnen in der Prämenopause und 6 depressive Patientinnen in der Postmenopause erhielten CI in ansteigenden Dosen nach einem festgelegten Plan infundiert (siehe Tabelle 1).
An den Tagen 1, 7 und 13 wurde für die PRL-Analyse nach einem festgelegten Zeitplan Blut abgenommen.
Zur Dokumentation der psychopathologischen Veränderung während der Behandlung wurde an den gleichen Tagen die Hamilton-Depressions-Skala bestimmt.
In der Gruppe A/Prämenopause stimulierten die Frauen bei Gabe von 200 mg CI i.v. besser als bei Gabe von 50 mg CI i.v. Nachdem ein Teil der i.v. Dosis durch die gleiche Menge p.o. ersetzt wurde konnte kein gleichwertig hoher PRL-Spiegel gemessen werden.
Bei den Frauen in der Gruppe B/Postmenopausé konnte nach erfolgter Stimulation mit 50 mg CI i.v. durch 200 mg i.v. keine, entsprechend der Gruppe A, höhere PRL-Stimulation nachgewiesen werden.
In Gruppe A unterscheidet sich auch der Basalwert von Tag 1 signifikant ($p < o,o1$) von den der beiden anderen Tage.
In der Gruppe B konnte keine signifikanten Unterschiede errechnet werden, es ist jedoch zu erkennen, daß der Basalwert während der 13 tägigen Behandlung kontinuierlich ansteigt.

Keine signifikante Korrelation oder irgendwelche Beziehung konnte zwischen der Veränderung der PRL-Serum-Werte und der Psychopathologie gefunden werden.

Es konnte gezeigt werden, daß orale Gaben bzw. zu niedrig dosierte Cl-Infusionen nicht regelmäßig zu einem PRL-Anstieg führten.

Man kann daraus schließen, daß der auslösende Impuls für eine PRL-Sekretionssteigerung mit einer (kurzfristig) hohen Konzentration im ZNS zu erklären ist, die durch die Infusion eher gegeben ist als bei oraler Applikation.

Als verantwortlicher Mechanismus für den Anstieg des PRL-Spiegels nach Cl Gabe wird die Beziehung dopaminerger und serotonerger Einflüße auf die PRL-Sekretion diskutiert.

TABELLE 1

Untersuchungsplan

Tag	Dosis	Untersuchungen
1	50 mg Cl i.v.	Blutabnahme + HAMDS
2	75 mg Cl i.v.	
3	100 mg Cl i.v.	
4	125 mg Cl i.v.	
5	150 mg Cl i.v.	
6	175 mg Cl i,v.	
7	200 mg Cl i.v.	Blutabnahme + HAMDS
8	175 mg Cl i.v. + 25 mg p.o.	
9	150 mg Cl i.v. + 50 mg p.o.	
10	125 mg Cl i.v. + 75 mg p.o.	
11	100 mg Cl i.v. + 100 mg p.o.	
12	75 mg Cl i.v. + 125 mg p.o.	
13	50 mg Cl i.v. + 150 mg p.o.	Blutabnahme + HAMDS

Die Blutabnahmen erfolgten zu den Zeiten:
o, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 und 600 min.

TAG 1: Patientengruppe A
PRL-Werte

t/min	D.R.	H.I.	Ö.M.	S.N.	Sch.R.	W.I.	x	SE
0	93	372	118	728	254	144	285	240
30	103	383	119	1328	238	106	380	477
60	106	393	131	1329	285	211	409	462
90	188	703	130	1534	275	253	483	539
120	208	1014	136	1739	364	321	630	627
150	185	1240	149	2417	564	291	808	886
180	162	1467	165	3094	763	260	985	1049
240	158	2678	981	3270	686	679	1409	1255
360	88	2105	418	3058	446	560	1113	1188
480	101	1877	211	2509	492	560	958	992
600	110	1765	118	1625	372	255	708	772

Tag 1: Patientengruppe B

t/min	A.R.	B.M.	F.T.	K.F.	P.E.	W.A.	x	SE
0	215	104	312	254	342	88	218	105
30	257	100	209	239	345	89	207	98
60	320	75	244	1029	354	77	350	353
90	327	126	489	591	508	90	355	210
120	497	96	628	375	674	98	395	253
150	631	98	907	320	628	140	454	319
180	766	157	1186	266	582	182	523	405
240	3994	143	1082	496	551	260	1088	1460
360	922	132	744	246	501	327	479	305
480	798	341	449	209	-	194	398	247
600	-	148	420	222	-	93	221	143

Tag 7: Patientengruppe A
PRL-Werte

t/min	D.R.	H.I.	Ö.M.	S.N.	Sch.R.	W.I.	$\bar{x}$	SE
0	261	497	164	2941	301	1766	989	1126
30	343	591	177	2942	354	1544	992	1073
60	327	685	310	4385	368	1765	1307	1607
90	310	1080	460	4395	345	1744	1389	1573
120	299	1476	402	4812	399	1710	1516	1725
150	373	1433	388	5940	602	1833	1770	2133
180	447	1390	448	6868	799	2060	2002	2463
240	466	4968	1419	6240	723	2956	2795	2376
360	309	3105	674	6140	698	2956	2321	2239
480	282	2504	418	--	546	1754	1101	980
600	255	1756	266	--	426	1711	883	780

Tag 7: Patientengruppe B

t/min	A.R.	B.M.	F.T.	K.F.	P.E.	W.A.	$\bar{x}$	SE
0	645	100	266	298	582	99	332	234
30	695	72	267	318	576	99	338	252
60	856	103	585	212	570	152	413	302
90	2230	115	644	440	1099	239	795	784
120	2473	136	692	431	1299	398	905	864
150	2523	198	785	481	1619	248	976	919
180	2574	186	877	531	1628	198	999	939
240	2170	517	834	704	1421	239	981	703
360	1746	438	362	510	1203	178	740	605
480	1010	272	274	437	1078	117	531	410
600	398	103	289	308	--	126	245	124

Tag 13 : Patientengruppe A

t/min	D.R.	H.I.	Ö.M.	S.N.	Sch.R.	W.I.	x	SE
0	253	812	390	816	289	640	533	256
30	378	765	374	816	280	599	485	291
60	407	718	368	897	311	623	554	230
90	416	951	455	1002	327	666	635	284
120	403	1163	429	1106	462	792	726	350
150	409	1554	417	976	597	843	733	307
180	412	1944	371	870	803	901	884	569
240	327	2050	586	1007	727	1069	961	600
360	375	1980	491	914	600	975	889	584
480	293	1540	358	797	393	706	681	467
600	282	1240	356	703	352	651	597	359

Tag 13 : Patientengruppe B

t/min	A.R.	B.M.	F.T.	K.F.	P.E.	W.A.	x	SE
0	1610	130	258	477	962	190	605	578
30	1538	126	299	346	915	154	563	557
60	982	139	593	318	868	141	507	366
90	919	157	701	461	944	135	553	360
120	815	162	751	652	1020	147	591	359
150	763	223	807	666	1028	163	487	385
180	715	218	812	674	1028	170	603	340
240	1009	243	903	882	1225	254	753	409
360	1134	170	756	374	1104	238	631	428
480	1238	204	298	369	998	201	551	450
600	917	133	289	621	876	176	502	350

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ASNIS, G.M., NATHAN, R.S., HALBREICH, U., HALPERN, F.S., SACHAR, E.J. (1980):
Prolactin changes in major depressive disorders.
J. Psychiatry 137, 1117 -1118

2. AXELROD, J. (1971):
Noradrenaline: Fate and control of its Biosynthesis
Science 73, 598 - 606

3. BAESTRUP, C., SCHEEL-KRÜGER, J. (1976):
Methylphenidate - like effect of the new anti-depressant drug Nomifensine (HOE 984)
Europ. J. Pharmacol. 38, 305 - 312

4. BECK-PECCOZ, P., FERRARI, C., RONDENA, A., PARACCHI, A., FAGLIA, G. (1976):
Failure of oral 5-hydroxytryptophan to affect prolactin secretion in man.
Hormon. Res. 7, 303 - 307

5. BIOSIGMA Brochure (1982):
J 125 Prolactin RIA

6. BLACKBURN, K.J., FRENCH, P.C., MERRILS, P.J. (1967):
5-Hydroxytryptamine uptake by rat brain in vitro.
Life Science 6, 1653 - 1654

7. BOYD, A.E., REICHLIN, S. (1978):
Neural control of Prolactin secretion in man.
Psychoneuroendocrinology 3, 113 - 130

8. BROWN, G.M., SEEMAN, P., LEE, T. (1976):
Dopamine neuroleptic receptors in basal hypothalamus and pituitary.
Endocrinology 99, 1407 - 1410

9. CALABRO, M.A., MAC LEOD, R.M. (1978):
Binding of dopamine to bovine anterior pituitary gland membranes.
Neuroendocrinology 25, 32 - 46

10. CARLSSON, A., CORRODI, H., FUXE, K., HÖXFELT, T. (1969 / a):
Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-alpha-ethyl-metatyramine.
Europ. J. Pharmacol. 5, 357 - 366

11. CARLSSON, A., CORRODI, H., FUXE, K., HÖXFELT, T. (1969 / b):
Effect of some antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain catecholamine stores caused by 4-dimethyl-alpha-metatyramine.
Europ. J. Pharmacol. 5, 367 - 373

12. CHARNEY, D.S., HENNINGER, G.R., STERNBERG, D.E. (1984):
Serotonin function and the mechanism of action of antidepressant treatment: Effects of amitriptyline and desipramine.
Arch. Gen. Psychiatry 41, 359 - 365

13. CHECKLEY, S., ARENDT, J. (1984):
Pharmacoendocrine studies on GH, PRL and Melatonin in patients with affective illness.
In G.M. BROWN et al. (eds):
Neuroendocrinology and Psychiatric Disorder, Raven Press, New York.

14. COLE, E.N., GROOM, G.V., LINK, J. (1976):
Plasma prolactin concentrations in patients on clomipramine.
Postgrad. Med. J. 52, (Suppl. 3) 93 - 100

15. COOPER, D.S., GELENBERG, A.J., WOJCIK, J.C., SAXE V.C., RIDGWAY, E.C., MALOOF, F. (1981):
The effect of Amoxapine and Imipramine on serum prolactin levels.
Arch. Intern. Med., 141, 1023 - 1025

16. COPOLLA, L. (1965):
Inductions of pseudopregnancy in rats by depletors of endogenons catecholamines
Endocrinology 77, 485 - 490

17. DELITALA, G., DODICO, G., MASALA; A., ALAGNA; A., DEVILLA, L. (1977):
Action of metergoline in suppressing prolactin release induced by mechanical breast emptying.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 763 - 765

18. DEL POZO, E., LANCRANJAN, I. (1978):
Clinical use of drugs modifying the release of anterior pituitary hormones.
In GANONG, W.F. and MARTINI; L. (eds):
Frontiers in neuroendocrinology. Raven Press, New York, pp 207 - 247

19. FRANCIS, A.F., WILLIAMS, R., COLE, E.N., WILLIAMS, P., LINK, J., HUGHES, D. (1976):
The effect of clomipramine on prolactin levels-pilot study.
Postgrad. Med. J., 52 (Suppl 3), 87 - 91

20. FRANTZ, A.G., KLEINBERG, D.L., NOEL, G.L., SUH, H.K. (1972):
Effects of neuroleptics on the secretion of prolactin and growth hormone.
In: Sear, R.O., Ebling, F.T.G., Henderson, T.W. (eds): Endocrinology excerpts medicine, Proceedings of the Fourth Intern. Congress of Endocrinology, American Elsevier, pp. 144 - 149

21. FUXE, K. HÖXFELT, T., ANDERSON, K., FERLAND, L., JOHANSSON, O., GANTEN, D., ENEROTH, P., GUSTAFSSON, J.A., SKETT, P., SAID, S.I. and MUTT, J. (1978):
The transmitters of the hypothalamus. In: Cox, B., Morris, I.D., Weston, A.D., (eds):
Pharmacology of the Hypothalamus, pp 31 - 59, Mac Millan, London.

22. GARATINI, S., CONSOLE, CHITTO (1976):
Effect of Nomifensin on acetylcholine and choline in the rat striatum and brain system.
Europe Jour. of Pharmacology 35, 199 - 201

23. GRAHAM, J.R. (1967):
Current Therapeutics CCXXX - Methysergide, Practitioner 198, 302 - 311

24. GRANDISON; L., GELATO, M., MEITES, J. (1974):
Inhibition of prolactin secretion by cholinergic drugs.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 145, 1236 - 1239

25. GREENBLATT, E.N., LIPPA, A.S., OSTERBERG, A.C. (1978):
The neuropharmacological actions of Amoxapine.
Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de therapie.
233, 107 - 135

26. GUDELSKY, G.A., NANSEL, D.D., PORTER, J.C. (1981):
Dopaminergic control of prolactin secretion in the aging male rat.
Brain Res. 204, 446 - 450

27. HALARIS, A.E., LOVELL, R.A., FREEDMAN, D.X. (1973):
Effect of chlomipramine on the metabolism of 5-hydroxytryptamine in the rat brain.
Biochem. Pharmac. 22, 2200 - 2202

28. HALARIS, A.E., BELENDINK, K.T., FREEDMAN, D.X. (1975):
Antidepressant drugs affect dopamine uptake.
Biochem. Pharmacol. 24, 1896 - 1898

29. HALBREICH u., ASSAEL, M., BEN-DAVID, M. (1978):
Prolactin secretion during and after noveril infusion to depressive patients.
Psychopharmacol. 56, 167 - 171

30. HAMBERGER, B., TUCK, J.R. (1973):
Effect of tricyklic antidepressants on the uptake of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine by rat brain sliced incubated in buffer or human plasma.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 5, 229 - 235

31. HAMILTON, M., (1960):
A rating scale for depression.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23, 56 - 61

32. HARPER, H.A., LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E., WEISS, L. (1975):
Physiologische Chemie Kap. 17 und 23

33. HENNINGER, G.R., CHARNEY, D.S., STERNBERG, D.E. (1984):
Serotonergic function in depression. Prolactin response to intravenous tryptophan in depressed patients and healthy subjects.
Arch. Gen Psychiatry, 41, 398 - 404

34. HERTING, G., AXELROD, J., Whitby, L.G. (1961):
Effect of drugs on the uptake and metabolsm of H3-norepinephrine.
J. Pharmacol. Exper. Therapeutics 134, 146

35. HUGHES, D. (1973):
Clomipramin (Anafranil) and prolactin secretion.
J. Intern. Med. Res. 1, 317 - 320

36. HUNT, P., KANNENGIESSER, M.-H., RAYNAUD, J.P. (1974):
Nomifensine: a new potent inhibitor of dopamine uptake into synaptosomes from rat brain corpus striatum.
J. Pharm. Pharmacol. 26, 370 - 371

37. HWANG, P., ROBERTSON, M., GUYDA, H., FRIESEN, H.G.
A Radioimmunoassay for human prolactin.
Proc. Nat. Acad. Sc. USA 68, 1902 - 1906

38. HYTTEL, J. (1982):
Citalopram - Pharmacological Profile of a spezific Serotonin Uptake Inhibitor with Antidepressant Activity.
Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 63, 277 - 295

39. INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES (1980):
9. Revision, WHO, Geneva, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, New York

40. JONES, R.B., LUSCOMBE, D.K., and GROOM, G.V. (1977):
Plasma prolactin concentrations in normal subjects and depressive patients following oral clomipramine
Postgrad. Med., J., 53, (Suppl 4) 166 - 171

41. KANEMATSU, S., SAWYER, C.H. (1973):
Elevation of plasma prolactin after hypophysical salk section in the rat.
Endocrinology 93, 238 - 240

42. KATO, Y., NAKAI, Y., IMURA, H., CHIHARA, K., OHGO, S., (1974):
Effect of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) on plasma prolactin levels in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 695 - 697

43. KESSLER, K.A., (1978):
Tricyclic antidepressants: mode of action and clinical use.
In Lipton, Di Mascio and Killam, Psychopharmacology: a generation of progress, Raven Press, New York, pp. 1289 - 1302

44. LAAKMANN, G., SCHUHMACHER, G., BENKERT, O., VON WERDER, K. (1977):
Stimulation of growth hormone secretion by desimipramin and chlorimipramin in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 1010 - 1013

45. LAAKMANN, G., BENKERT, O., NEULINGER, E., VON WERDER K., ERHARDT, F. (1978):
Beeinflußung der Hypophysen-Vorderlappen-Sekretion nach akuter und chronischer Gabe von Desipramin.
Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 28 (II), 8 1292 - 1294

46. LAAKMANN, G., GUILLERY, T., BENKERT, O.,EVERSMANN, T. (1979):
Influence of nomifensine on growth hormone, prolactin, luteinising hormone and thyreotropin in healthy subjects and hyperprolactinaemic patients
In: Biological psychiatry today, Proceedings of the II. World Congress on Biological Psychiatry, Barcelona, Spain. Obiols J., Ballus C., Gonzales Monclus E., Pujol J. (eds), pp 705 - 710

47. LAAKMANN, G., CHUANG, I., GUGATH, M., ORTNER, M., SCHMAUSS, M., WITTMANN, M. (1983):
Prolactin and Antidepressants.
In G. Tolis et al. (eds): Prolactin and Prolactinomas. Ravens Press, New York, pp 151 - 161

48. LAAKMANN, G., GUGATH, M., KUSS, H.J., ZYGAN, K. (1984):
Comparsion of growth hormone and prolactin stimulation induced by chlomipramine and desimipramine in man in connection with chlomipramin metabolsm.
Psychopharmacol. 82, 62 - 67

49. LAAKMANN, G., SCHOEN, H.W., BLASCHKE, D., WITTMANN, M., (1985):
Dose-dependent growth hormone, prolactin and cortisol stimulation after i.v. administration of desimipramin in human subjects.
Psychoneuroendocrinology, Vol. 10, No. 1, pp 83 - 93

50. LAL, S., DE LA VEGA, C.E., SOURKES, T.L., FRIESEN, G.H. (1973):
Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, LH and FSH levels in humann serums.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 719 - 721

51. LAL, S., TOLIS, G., MARTIN, J.B., BROWN, G.M. and GUYDA H. (1975):
Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone in the serum of normal man.
J. Clin. Endocr. Metab. 41, 827 - 832

52. LANCRANJAN, I., WIRTZ-JUSTICE, A., PUEHRINGER, D., DEL POZO, E. (1977):
Effect of L-5-hydroxytryptophan infusion on growth hormone and prolactin secretion in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 588 - 593

53. LANGER, G., SACHAR, E.J., HALPERN, F.S., GRUEN, P.H., SOLOMON, M. (1977):
The prolactin response to neuroleptic drugs. A test of dopaminergic blockade: neuroendocrine studies in normal man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 996 - 1002

54. LEWIS, U.J., SHINGH, R.N.P., SEAVEY, B.K. (1971):
Human prolactin: isolation and some properties.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 44, 1169

55. LIBERTIN, C., Mc CANN, S.M., (1976):
The possible role of histamine in the control of prolactin and gonadotropin release.
Neuroendocrinology 20, 110 - 120

56. LIDBRINK, P., JONSSON, G., FUXE, K. (1971):
The effect of imipramine - like drugs and anti-histamine drugs on uptake mechanism in the central noradrenaline and 3-hydroxytryptamine neurons.
Neuropharmacol. 10, 521 - 536

57. LU, K.H., and MEITES, J. (1973):
Effects of serotonin precursors and melatonin on serum prolactin release in rats.
Endocrinology 93, 152 - 155

58. MAC INDOE, J.H., TURKINGTON, R.W. (1973):
Stimulation of human prolactin secretion by intravenous infusion of L-tryptophan.
J. Clin. Invest. 52, 1972 - 1978

59. MAC LEOD, R.M. (1969):
Influence of norepinephrine and catecholamine-depleting agents on the synthesis and release of prolactin and growth hormone.
Endocrinology 85, 916

60. MAC LEOD, R.M. (1976)
Regulation of prolactin secretion.
In: MARTINI, L. and GANONG. W.F., (eds), Frontiers in Neuroendocrinology, Vol 4, pp. 169 - 194

61. MALARKEY W.B., JACOBS, L.S., DANGHADAY, W.H. (1971):
Levadopa supression of prolactin in non-puerpal galactorrhea.
New Eng. J. Mec. 285, 1160 - 1163

62. MARTIN, J.B., REICHLIN, S., BROWN, G.M. (1977):
Clinical neuroendocrinology. Davis, Philadelphia

63. MASALA, A., DELITALA, G., DEVILLA, L., ALAGNA, S., RACASIO, P.P. (1979):
Enhancement of Insulin-Induced prolactin secretion by fluoxetine in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49, 350 - 352

64. MEITES, J. (1972):
Hypothalamic control of prolactin secretion.
In. Lactogenic hormones. G.E.W. Wolstenholme, J. Knigth (eds.). Churchill Livingstone, Edinburg, London.

65. MELTZER, H.Y., PIYAKALMALA, S., SCHYVE, P. and FANG, V.S. (1977):
Lack of effects of tricyclic antidepressants on serum prolactin levels.
Psychopharmacology 51, 185 187

66. MELTZER, H.Y., SIMONOVIC; M., FANG, V.S. (1978).
The effect of muscimol on prolactin secretion in mal rats.
Comm. Psychopharmacol. 2, 231 - 236

67 MELTZER, H.Y., YOUNG, M., METZ, J., FANG, V.S., SCHYVE, P.M., ARORA, R.G. (1979):
Extrapyramidal side effects and increased serum prolactin following Fluoxetine, a new Antidepressant.
J. Neural. Transm. 45, 165 - 175

68. MELTZER, H.Y., SIMONOVIC, M., STURGEON, R.D., FANG, V.S. (1981):
Effect of antidepressant, lithium and electroconvulsive treatment on rat serum prolactin levels.
Acta. Psychiatr. Scand. 63, (Suppl 290): 100-121

69. MELTZER, H.Y., WITTA, B., TRICOU, B.J. (1982):
Effect of serotonin precursors and serotonin agonists on plasma hormone levels, in HO, BT., Schoolar, J. C., Usdin E., (eds):
Serotonin in Biological Psychiatry. New York, Raven Press, pp 117 - 138

70. PREZIOSI, P. (1983):
Serotonin control of prolactin release: An intriguing puzzle. Trends Pharm. Sci. 4, 171 - 174

71. REUTER, A.M., FRANCHIMONT, R., GEVAERT, Y., (1976):
In Radioimmunoassay in health and disease.
I.R.E. 7

72. ROCCATAGLIATA, G., DEL CECCO, L., ROSSATO, P. and ALBANO, A. (1979):
Trazodone Intravenously Administered and Plasma Prolactin Levels.
Int. Pharmacopsychiat. 14, 260 - 263

73. ROLANDI, E., MAGNANI, G., MILESI, G.M., BARRECA, T. (1981):
Effect of a psychoactive drug, Trazodone, on prolactin secretion.
Neuropsychobiol. 7, 17 - 19

74. SCHACHT, U. and HEPPNER, W. (1976):
Effect of Nomifensine (HOE 984), a new antidepressant, on uptake of noradrenaline and serotonin and release of noradrenaline in rat brain synaptosomes.
Biochem. Pharmacol. 23, 3413 - 3422

75. SINHA, Y.N., SELBY, F.W., LEWIS, U.J., VANDERLAAN, W.P. (1973):
A homologous radioimmunoassay for human prolactin.
J. Clin. Endocrinol. 36, 509

76. von STILL, G. (1964):
Zur pharmakologischen Prüfung von antidepressiva am Beispiel eines Dibenzadiazepins.
Arzbeimittel-Forsch. 14, 534 - 537

77. von STILL, G., LAURER, H., EICHENBERGER, E. (1965):
Ein pharmakologischer Vergleich klinisch gebräuchlicher Antidepressiva unter besonderer Berücksichtigung von Noveril (HF-1927 Wander). Schweizer med. Wschr. 95, 366 - 372

78. SYVÄLATHI, E., NAGY, A., van PRAAG, H.M. (1979):
Effects of zimelidine, a selective 5-HT uptake inhibitor on serum prolactin levels in man.
Psychopharmacol. 64, 251 - 253

79. TAKAHARA, J. (1981):
Mechanism of prolactin release by 5-hydroxytryptophan.
Life Sci 26, 1463 - 1466

80. TURKINGTON, R.W., UNDERWOOD, L.E., van WYK, J.J. (1971):
Elevated serum prolactin levels after pituitary stalk section in man.
New. Engl. J. Med. 285, 707 - 710

81. TURKINGTON, R.W. (1972):
Prolactin secretion in patient treated with various drugs.
Arch. Intern. Med. 130, 349 - 354

82. VAM DE KAR, L.K., BETHEA, C.L. (1982):
Pharmacological evidence that serotonergic stimulation of prolactin secretion is mediated via the dorsal raphe nucleus.
Neuroendocrinol. 35, 225 - 230

83. WALDMEIER, P.C., BAUMANN, P., GREENGRASS, P.M., Maitre, L. (1976):
Effect of clomipramine and other tricyklic antidepressants on biogenic amine uptake and turnover.
Postgrad. Med. J. 52, 33 - 39

84 von WERDER, K. (1975):
Wachstumshormone und Prolactinsekretion des Menschen.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien.

85. WIDERLÖV, F., WIDE, L., SJÖSTRÖM, R. (1978):
Effects of tricyclic antidepressants on human plasma levels of TSH, GH and prolactin.
Acta Psychiat. scand. 38, 449 - 456

86. WIRZ-JUSTICE, A., PUEHRINGER, K., LACOSTE, V., GRAW, P., GASPAR, M., (1976):
Intravenous L-5-hydroxytryptophan in normal subjects, an interdisciplinary precursor loading study.
Pharmacopsychiatrie Neuroendocrinologie 9, 277 - 288

LEBENSLAUF

NAME	Margot Maria Ortner, geb. Kienzerle
GEBOREN	17. August 1948 in Oberammergau als Tochter des Elektroingenieurs Herbert Kienzerle und seiner Ehefrau Johanna Kienzerle
FAMILIENSTAND	verheiratet seit 1977, Ehemann Thomas Ortner Dipl.-Ing. Architekt, Regierungsbaumeister 2 Töchter, geboren 1980 und 1982
SCHUL- UND BERUFSAUSBILDUNG	1954 - 1958 Grundschule in Oberau
	1958 - 1964 Realschule in Garmisch-Partenkirchen
	1964 - 1966 Lehre als Arzthelferin
	1966 - 1968 Ausbildung als med.-techn.-Assistentin Walner Schule München
	1969 - 1970 MTA im Kreiskrankenhaus Garmisch
	1970 - 1971 MTA bei Dr. L. Ernst, München
	1971 - 1972 MTA bei Dr. P. Sack, München
	1973 Begabtenabitur/2. Bildungsweg
	1973 Studium Chemie/Physik und Tiermedizin
	1976 Beginn des Medizinstudiums
	1982 Approbation als Ärztin
	- 1985 Hausfrau
	ab 1.10.1985 Assistenzarztstelle im Rahmen eines DFG-Projekts an der Universitätsnervenklinik in München